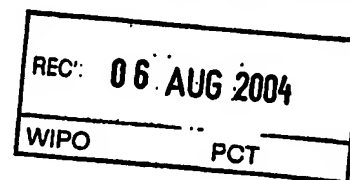


EP04/08031
19 JUL 2004



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 34 724.0

Anmeldetag: 30. Juli 2003

Anmelder/Inhaber: Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen/DE

Erstanmelder: Bayer Aktiengesellschaft,
51373 Leverkusen/DE

Bezeichnung: N-Biarylamide

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. April 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Faust

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

N-Biarylamide

Die Erfindung betrifft N-Biarylamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

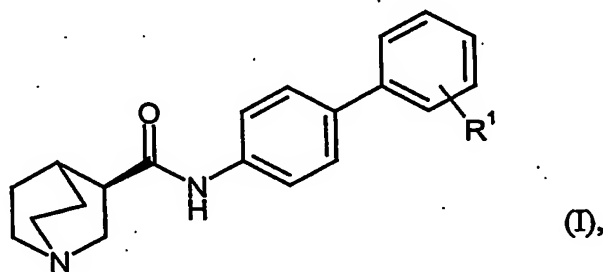
10 Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) bilden eine große Familie von Ionenkanälen, die durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin aktiviert werden (Galzi und Changeux, *Neuropharmacol.* 1995, 34, 563-582). Ein funktioneller nAChR besteht aus fünf Untereinheiten, die unterschiedlich (bestimmte Kombinationen von $\alpha 1-9$ und $\beta 1-4, \gamma, \delta, \epsilon$ -Untereinheiten) oder identisch ($\alpha 7-9$) sein können. Dies führt zur Bildung einer Vielfalt von Subtypen, die eine unterschiedliche Verteilung in der Muskulatur, dem Nervensystem und anderen Organen zeigen (McGehee und Role, *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57, 521-546). Aktivierung von nAChR führt zum Einstrom von Kationen in die Zelle und zur Stimulation von Nerven- oder Muskelzellen. Selektive Aktivierung einzelner nAChR-Subtypen beschränkt diese Stimulation auf die Zelltypen, die den entsprechenden Subtyp besitzen und kann so unerwünschte Nebeneffekte wie z.B. die Stimulierung von nAChR in der Muskulatur vermeiden. Klinische Experimente mit Nikotin und Experimente in verschiedenen Tiermodellen weisen auf eine Rolle von zentralen nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren bei Lern- und Gedächtnisvorgängen hin (z.B. Rezvani and Levin, *Biol. Psychiatry* 2001, 49, 258-267). Nikotinische Acetylcholinrezeptoren des alpha7-Subtyps ($\alpha 7$ -nAChR) haben eine besonders hohe Konzentration in für Lernen und Gedächtnis wichtigen Hirnregionen, wie dem Hippocampus und dem cerebralen Cortex (Séguéla et al., *J. Neurosci.* 1993, 13, 596-604). Der $\alpha 7$ -nAChR besitzt eine besonders hohe Durchlässigkeit für Calcium-Ionen, erhöht glutamaterge Neurotransmission, beeinflusst das Wachstum von Neuriten und moduliert auf diese Weise die neuronale Plastizität (Broide und Leslie, *Mol. Neurobiol.* 1999, 20, 1-16).

Bestimmte Chinuclidincarbonsäureanilide sind als Antiarrhythmika und Lokal-
anästhetika beschrieben (vgl. beispielsweise FR 1.566.045, GB 1 578 421 und
Oppenheimer et al., *Life Sci.* 1991, 48, 977-985).

- 5 Die WO 01/60821 offenbart Biarylcarbonsäureamide mit Affinität zum $\alpha 7$ -nAChR
zur Behandlung von Lern- und Wahrnehmungsstörungen.

Die WO 03/043991 offenbart Chinuclidinamin-Derivate und die WO 03/051874 und
DE 10162442.5 offenbaren Chinuclidinsäure-Derivate, die sich als $\alpha 7$ -nAChR
10 Agonisten zur Behandlung von Lern- und Wahrnehmungsstörungen eignen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



- 15 in welcher

R^1 eine Gruppe der Formel $-NR^2-CO-NR^3R^4$, $-NR^2-CO-CO-OR^5$, $-NH-SO_2-R^6$,
 $-SO_2NHR^7$ oder $-NH-CO-R^8$, wobei

20 R^2 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -
Cycloalkyl oder Phenyl,

25 welches gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig
voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C_1 -

C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist, oder

5 R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Aryl, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,

10 R⁶ C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,

15 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,

20 R⁸ C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, wobei C₁-C₆-Alkyl mit C₁-C₆-Alkoxy und Phenyl mit 1 bis 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

25 bedeutet, und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze so-
 30 wie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den

von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

20 Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder N-Methylpiperidin.

30

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

5

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfaßt Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise

10

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

15

Aryl steht für Naphthyl oder Phenyl, bevorzugt Phenyl.

20

C₁-C₆- und C₁-C₄-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4, bevorzugt mit 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

25

C₁-C₆- und C₁-C₄-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4, bevorzugt mit 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

30

C₃-C₈-, C₃-C₆- und C₅-C₆-Cycloalkyl stehen für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl und besonders bevorzugt Cyclopentyl und Cyclohexyl genannt.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

5 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 4, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, und Pyridazinyl.

10 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl steht für einen heterocyclischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, bevorzugt sind N und O. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl.

20 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),
in welcher

30 R¹ eine Gruppe der Formel -NR²-CO-NR³R⁴, -NR²-CO-CO-OR⁵, -NH-SO₂-R⁶, -SO₂NHR⁷ oder -NH-CO-R⁸, wobei

R² Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

- 5 R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder Phenyl, welches gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist, oder
- 10 R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,
- 15 R^5 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, oder Aryl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,
- 20 R^6 C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,
- 25 R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,
- 30 R^8 C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl mit C_1 - C_4 -Alkoxy und Phenyl mit 1 bis 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,
- bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 eine Gruppe der Formel $-NH-CO-NHR^3$, $-NH-CO-CO-OH$, $-NH-SO_2-R^6$, $-SO_2NHR^7$ oder $-NH-CO-R^8$, wobei

5

R^3 Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_5-C_6 -Cycloalkyl oder Phenyl, welches gegebenenfalls mit C_1-C_4 -Alkoxy substituiert ist,

R^6 C_1-C_4 -Alkyl oder Phenyl, wobei C_1-C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist,

10

R^7 Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl, welches gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist,

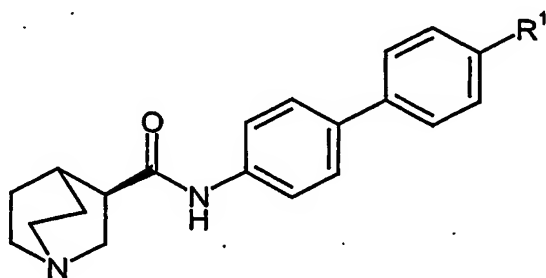
15

R^8 C_5-C_6 -Cycloalkyl, Methoxymethyl oder Phenyl, welches durch Fluor oder Chlor substituiert ist,

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

20

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel



(Ia),

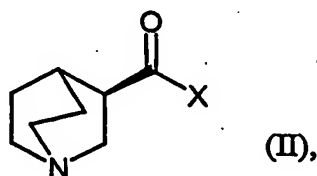
in welcher R^1 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

25

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man

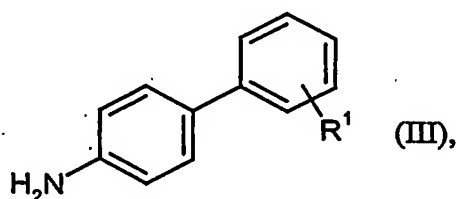
[A] Verbindungen der Formel



in welcher

X für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor oder Pentafluorphenoxy steht,

mit einer Verbindung der Formel



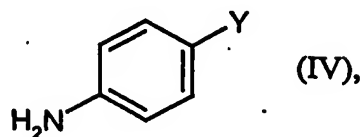
in welcher

R¹ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt,

oder

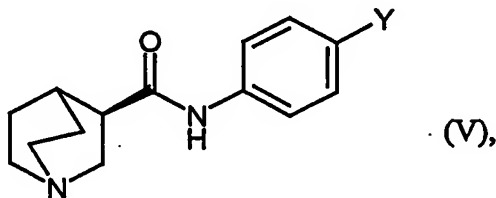
[B] Verbindungen der Formel (II) zunächst mit einer Verbindung der Formel



5 in welcher

Y für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Triflat oder Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod, steht,

10 gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel



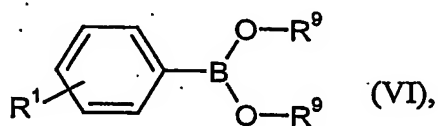
15 in welcher

Y die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

umsetzt,

20

und diese dann in einer Kupplungsreaktion mit Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist, und

5 R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine CH_2CH_2 - oder $C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$ -Brücke bilden,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Katalysators und in Gegenwart einer Base umgesetzt,

10

und die resultierenden erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

15

Wenn X eine Abgangsgruppe ist, sind Chlor, Mesyloxy und Isobutyloxycarboxyloxy, besonders Chlor bevorzugt.

20

Inerte Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (II) + (III) \rightarrow (I) und (II) + (IV) \rightarrow (V) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin. Bevorzugt ist Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Chloroform.

25

30

Kondensationsmittel für die Verfahrensschritte (II) + (III) \rightarrow (I) und (II) + (IV) \rightarrow (V) sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxy-

5 methyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformiat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU) oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

15 Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, diese Kondensationsmittel in Gegenwart eines Hilfsnucleophils wie z.B. 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) zu verwenden.

20 Besonders bevorzugt ist HATU oder die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in Dimethylformamid.

25 Basen für die Verfahrensschritte (II) + (III) \rightarrow (I) und (II) + (IV) \rightarrow (V) sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

30 Vorzugsweise werden die Verfahrensschritte (II) + (III) \rightarrow (I) und (II) + (IV) \rightarrow (V) in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (V) + (VI) \rightarrow (I) sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe

wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder andere Lösemittel wie Nitrobenzol, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidon. Bevorzugt sind Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder 1,2-Dimethoxyethan.

5

Für den Verfahrensschritt (V) + (VI) \rightarrow (I) geeignete Katalysatoren sind beispielsweise für Suzuki-Kupplungen übliche Palladium-Katalysatoren, bevorzugt sind Katalysatoren wie z.B. Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, Palladium(II)acetat oder Bis-(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid (vgl. z.B. A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 178ff; Miyaura et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 314).

10

Für den Verfahrensschritt (V) + (VI) \rightarrow (I) geeignete Basen sind beispielsweise Kaliumacetat, Cäsium-, Kalium- oder Natriumcarbonat, Bariumhydroxid, Kaliumtert.-butylat, Cäsiumfluorid oder Kaliumphosphat. Bevorzugt ist Cäsiumcarbonat oder Natriumcarbonat.

15

Vorzugsweise wird der Verfahrensschritt (V) + (VI) \rightarrow (I) in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 130°C bei Normaldruck durchgeführt.

20

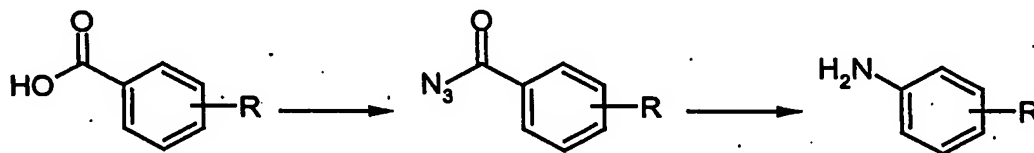
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren [vgl. z.B. für Verbindungen der allgemeinen Formel (II): Kato et al., *Chem. Pharm. Bull.* 1995, 43, 1351-1357; Orlek et al., *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2726-2735; Plate et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 449-454; für Verbindungen der allgemeinen Formel (VI): D.S. Matteson, in: *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*, Hrsg. K. Hafner, C.W. Rees, B.M. Trost, J.-M. Lehn, P. v. Ragué Schleyer, Springer-Verlag, Heidelberg 1995; H.C. Brown, G.W. Kramer, A.B. Levy, M.M. Midland, *Organic Synthesis via Boranes*, Wiley, New York 1975; A. Pelter, K. Smith, H.C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, London 1988].

25

30

Die Verbindungen der Formeln (III) und (IV) sind ebenfalls bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. z.B. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky et al., Hrsg., Elsevier, 1996). So können beispielsweise Benzoessäurederivate gemäß folgendem Syntheschema via Umlagerung (Curtius-Abbau) der korrespondierenden Carbonsäureazide in die entsprechenden Anilinderivate überführt werden (vgl. z.B. S. Deprets, G. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 7, 1353ff.):

Syntheschema



Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und/oder Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie zeichnen sich als Liganden, insbesondere als Agonisten am $\alpha 7$ -nAChR aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von kognitiven Störungen, insbesondere der Alzheimer'schen Krankheit eingesetzt werden. Wegen ihrer selektiven Wirkung als $\alpha 7$ -nAChR-Agonisten eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung insbesondere nach kognitiven Störungen, wie sie beispielsweise bei

5 Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimer'sche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinson'sche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntington'sche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Prävention und Behandlung der Folgen von neurodegenerativen Erkrankungen eingesetzt werden. Als bevorzugte Beispiele für neurodegenerative Erkrankungen seien Alzheimer'sche Krankheit und Parkinson'sche Krankheit genannt.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994), insbesondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler

30

Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain) oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Substanzen auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter Schmerzzustände.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Bestimmung der Affinität von Testsubstanzen für $\alpha 7$ -nAChR durch Inhibition von [3 H]Methyllycaconitine-Bindung an Rattenhirnmembranen

Der [3 H]-Methyllycaconitine Bindungstest ist eine Modifikation der von Davies et al. (*Neuropharmacol.* 1999, 38, 679-690) beschriebenen Methode.

Rattenhirngewebe (Hippocampus oder Gesamthirn) wird in Homogenisierungspuffer (10 % w/v) [0.32 M Sucrose, 1 mM EDTA, 0.1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF), 0.01 % (w/v) NaN₃, pH 7.4, 4°C] bei 600 rpm in einem Glashomogenisator homogenisiert. Das Homogenat wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min) und der Überstand wird abgenommen. Das Pellet wird erneut suspendiert (20 % w/v) und zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min). Die beiden Überstände werden vereinigt und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min). Dieses Pellet wird als P2-Fraktion bezeichnet.

Das P2-Pellet wird zweimal mit Bindungspuffer gewaschen (50 mM Tris-HCl, 1 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, pH 7.4) und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min).

Die P2-Membranen werden in Bindungspuffer resuspendiert und in einem Volumen von 250 μ l (Membranproteinmenge 0.1–0.5 mg) für 2.5 h bei 21°C inkubiert in der Gegenwart von 1-5 nM [3 H]-Methyllycaconitine, 0.1 % (w/v) BSA (bovines Serum-

albumin) und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz. Die unspezifische Bindung wird bestimmt durch Inkubation in der Gegenwart von 1 μM α -Bungarotoxin oder 100 μM Nicotin oder 10 μM MLA (Methyllycaconitine).

- 5 Die Inkubation wird beendet durch Zugabe von 4 ml PBS (20 mM Na_2HPO_4 , 5 mM KH_2PO_4 , 150 mM NaCl, pH 7.4, 4°C) und Filtration durch Typ A/E glass fibre filters (Gelman Sciences), die vorher 3 h in 0.3 % (v/v) Polyethylenimin (PEI) eingelegt waren. Die Filter werden zweimal mit 4 ml PBS (4°C) gewaschen und die gebundene Radioaktivität durch Szintillationsmessung bestimmt. Alle Tests werden in Dreifachbestimmungen durchgeführt. Aus dem IC_{50} -Wert der Verbindungen (Konzentration der Testsubstanz, bei der 50% des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden), der Dissoziationskonstante K_D und der Konzentration L von [^3H]-Methyllycaconitine wird die Dissoziationskonstante der Testsubstanz K_i bestimmt ($K_i = \text{IC}_{50} / (1 + L/K_D)$).

15

Anstelle von [^3H]-Methyllycaconitine können auch andere $\alpha 7$ -nAChR-selektive Radioliganden wie z.B. [^{125}I]- α -Bungarotoxin oder unselektive nAChR-Radioliganden gemeinsam mit Inhibitoren anderer nAChR eingesetzt werden.

20

Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel-Nr.	K_i -Wert [nM]
2	2
5	< 1
7	< 1
11	16
15	27

25

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kognitiven Störungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

2. Objekt-Wiedererkennungstest

5

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

10

Der Test wird wie beschrieben durchgeführt (Blokland et al., *NeuroReport* 1998, 9, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136).

15

In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d.h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einer Wartezeit von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbekanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleichstark inspizieren. Die Gabe einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung wird dazu führen, dass eine

20

Ratte das bereits 24 Stunden vorher, im ersten Durchgang, gesehene Objekt als bekannt wiedererkennt. Sie wird das neue, unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskriminationsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide Objekte, das alte und das neue, gleichlang untersucht; d.h. sie hat das alte

25

Objekt nicht wiedererkennt und reagiert auf beide Objekte als wären sie unbekannt und neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue

30

Objekt nicht wiedererkennt und reagiert auf beide Objekte als wären sie unbekannt und neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue

Objekt länger inspektiert als das alte; d.h. die Ratte hat das alte Objekt wiedererkannt.

3. Sozialer Wiedererkennungstest:

5

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung von Testsubstanzen.

10

Erwachsene Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 Minuten vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier Minuten vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 Minuten lang die totale Zeit gemessen, die das adulte Tier das Junge investigiert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hat. Danach wird das Juvenile herausgenommen und das Adulte in seinem Testkäfig belassen (bei 24 Stunden Retention wird das Tier in seinen Heimkäfig zurückgesetzt). Vor oder nach dem ersten Test wird das Versuchstier mit Substanz behandelt. Je nach Zeitpunkt der Substanzgabe wird das Erlernen oder das Speichern der Information über das Jungtier durch die Substanz beeinflusst. Nach einem festgelegten Zeitraum (Retention) wird der Test wiederholt (Trial 2). Je größer die Differenz zwischen den in Trial 1 und 2 ermittelten Investigationszeiten, desto besser hat sich das adulte Tier an das Jungtier erinnert

20

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

30

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, oder die aus einem

oder mehreren der erfindungsgemäßen Verbindungen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

10

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

15

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 20 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

20

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung 25 von Emulgiermitteln und/oder Dispergiernmitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs- lösungsmittel verwendet werden können.

25

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder 30 parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhala-

30

tion über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

5 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es 15 empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Abkürzungen:

DAD	Dioden-Array-Detektor
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck- / Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie mit gekoppelter Massenspektroskopie
min.	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PBS	phosphate buffered saline
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)chlorid
RT	Raumtemperatur (20°C)
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)

HPLC- und LC-MS-Methoden:

5

Methode 1:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μm ; Eluent A: 5 mL $\text{HClO}_4/\text{L H}_2\text{O}$, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 6.5 min 90 % B; Fluss: 0.75 mL/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

10

Methode 2:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 μm ; Eluent B: Acetonitril + 0.05 %

Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 2.0 min 40 % B → 4.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 mL/min → 4.5 min 0.75 mL/min → 5.5 min 1.25 mL/min; UV-Detektion: 210 nm.

5

Methode 3:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µL 50 %-ige Ameisensäure / L, Eluent B: Acetonitril + 500 µL 50 %-ige Ameisensäure / L; Gradient: 0.0 min 0 % B → 2.9 min 70 % B → 3.1 min 90 % B → 4.5 min 90 % B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 mL/min; UV-Detektion: 210 nm.

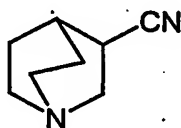
10

Ausgangsverbindungen:

15

Beispiel 1A

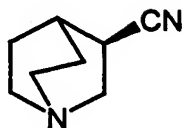
(*rac*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril



20

20.4 g (163 mmol) 3-Chinuclidinon und 41.4 g (212 mmol) (4-Toluolsulfonyl)-methylisocyanid werden in 435 mL 1,2-Dimethoxyethan und 16 mL trockenem Ethanol unter Eiskühlung vorgelegt. Es werden 45.7 g (407 mmol) Kalium-tert.-butoxid langsam zugegeben, so dass die Tempertaur auf maximal 10°C ansteigt. Anschließend wird 2.5 h lang auf 40°C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wird entstandener Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird eingeeengt und über neutrales Aluminiumoxid chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan → Essigsäureethylester → Essigsäureethylester/Methanol 50:1). Es werden 22.9 g (quant.) des racemischen Produktes in leicht verunreinigter Form erhalten.

25

Beispiel 2A**(R)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril**

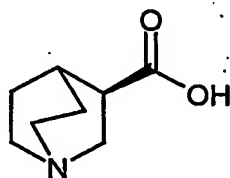
5

Die Enantiomerentrennung des Racemats aus Beispiel 1A erfolgt mittels HPLC an chiraler Phase [Säule: Daicel Chiralpak AD 250 mm x 20 mm; Eluent: 5 % Wasser, 87 % Acetonitril, 8 % Acetonitril mit 2 % Diethylamin; Fluss: 10 mL/min; Detektion: 220 nm; Injektionsvolumen: 0.3 mL]. Aus der Trennung von 20 g racemischen 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril werden 8.7 g der Titelverbindung (87 % d. Th.) isoliert.

10

R_t = 6.19 min [Chiralpak AD 250 mm x 4.6 mm, 10 μ m; Eluent: 5 % Wasser, 95 % Acetonitril mit 2 % Diethylamin; Temperatur: 30°C; Fluss: 1.0 mL/min].

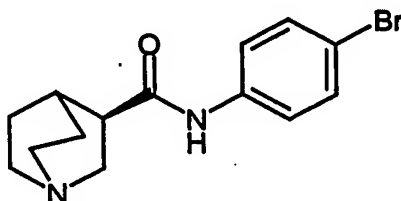
15

Beispiel 3A**(R)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure**

20

7.50 g (55.1 mmol) (R)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril (Beispiel 2A) werden zusammen mit 78 mL konz. Salzsäure 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und verbleibendes Wasser mehrfach mit Toluol abdestilliert. Es werden 12.9 g der Titelsubstanz, die noch anorganische Salze enthält, erhalten und ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

25

Beispiel 4A**(3*R*)-N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid**

5

10

15

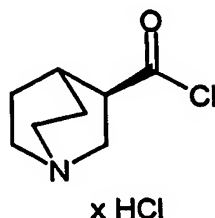
20

9.17 g (47.8 mmol) (*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure (Beispiel 3A) werden zusammen mit 160 mL Thionylchlorid 1 h lang unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird unter reduziertem Druck entfernt und Reste azeotrop zusammen mit Toluol abdestilliert. Das so erhaltene Säurechlorid wird zusammen mit 8.19 g (47.6 mmol) 4-Bromanilin und 24.6 mL (190.4 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin in 59 mL DMF 72 h lang bei RT gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 70:30:2) chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 5.5 g (37 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert. Die absolute Konfiguration wurde durch Kristallstrukturanalyse von Einkristallen zugeordnet.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.06 (s, 1H), 7.70-7.40 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 1H), 2.94-2.45 (m, 6H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.73-1.45 (m, 3H), 1.45-1.15 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): *R*_t = 3.84 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 309 (*M*+H)⁺.

Beispiel 5A**(3R)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid**

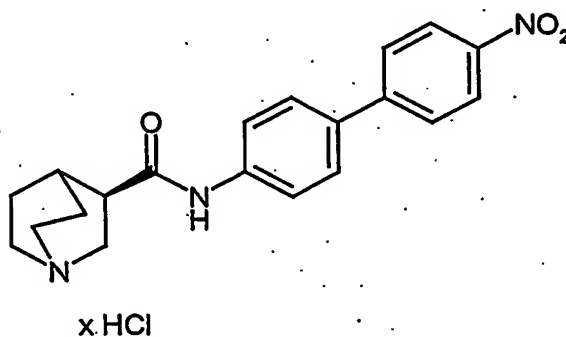
5

10

Zu einer Lösung von 2.0 g (12.89 mmol) (*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure (Beispiel 3A) in 10 mL Toluol werden 8.18 g (64.43 mmol) Oxalylchlorid zutropft. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt und zweimal mit Toluol codestilliert. Nach der Trocknung im Hochvakuum erhält man 2.31 g (85.2 % d. Th.) der Titelverbindung, welche ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

Beispiel 6A**(3R)-N-(4'-Nitrobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid**

15



20

Zu einer unter Argon hergestellten Mischung aus 490 mg (2.33 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid (Beispiel 5A) und 250 mg (1.17 mmol) 4-Amino-4'-nitrobiphenyl in 11 mL einer 10:1-Mischung aus Dioxan und DMF werden 480 mg (3.50 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 18 h lang bei 100°C gerührt und dann eingengt. Der Rückstand wird in

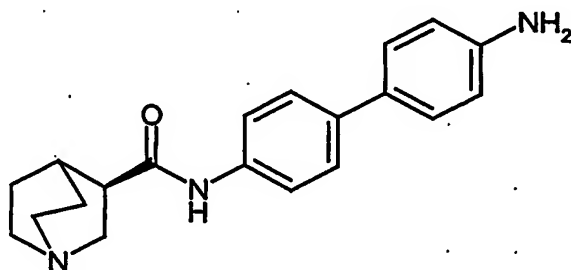
Methanol suspendiert und filtriert. Der Filtrationsrückstand wird mit Wasser gewaschen, mit 20 mL einer 3:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das obige Filtrat wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, in 5 mL einer 3:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure aufgenommen, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Aus dem Filtrationsrückstand werden so 291 mg (61.7 % d. Th.) und aus dem Filtrat weitere 65 mg (12.4 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.13$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 352$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 7A

(3R)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid

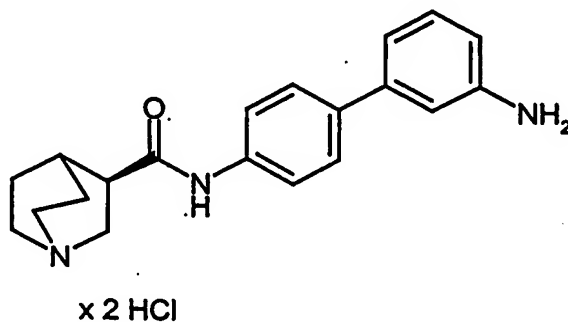


x 2 HCl

Eine Lösung von 739 mg (2.10 mmol) (3R)-N-(4'-Nitrobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid (Beispiel 6A) in 10 mL Methanol und 5 mL 2 N Salzsäure wird in Gegenwart von 448 mg (0.21 mmol) 5% Palladium auf Kohle für 2 h unter Normaldruck hydriert. Nach Filtration über Kieselgur wird mit Methanol gewaschen und das Filtrat eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 755 mg (89.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.04$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 322$ ($M+H$)⁺.

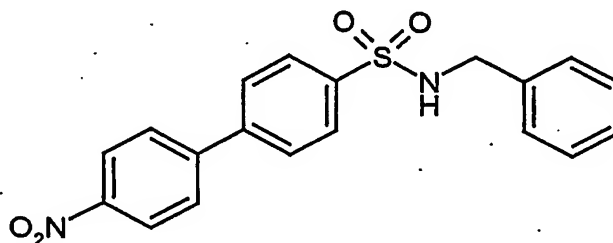
Beispiel 8A**(3R)-N-(3'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid**

5

10

Eine entgaste Mischung aus 200 mg (0.58 mmol) (3R)-N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid (Beispiel 4A), 215.2 mg (0.58 mmol) 3-Aminophenylboronsäure-Hemisulfat, 579 μ L (1.74 mmol) 3 N Natronlauge und 21.2 mg (0.03 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ in 3 mL DMF wird für 18 h auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 146 mg (39.4 % d. Th.) der Titelverbindung, welche ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

15

Beispiel 9A**N-Benzyl-4'-nitrobiphenyl-4-sulfonamid**

20

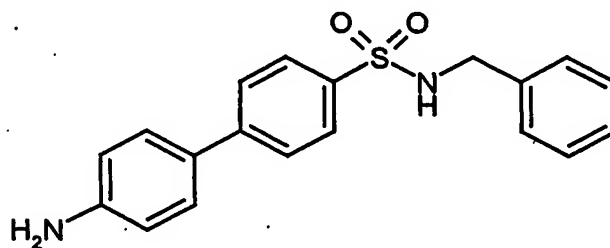
Zu einer Lösung von 150 mg (0.50 mmol) 4'-Nitrobiphenyl-4-sulfonsäurechlorid in 2.0 mL DMF werden 0.28 mL (2.52 mmol) Benzylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei

Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 2.5 mL Wasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 159 mg (74.4 % d. Th.) der Titelverbindung, welche ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

5 LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.83$ min.; $m/z = 369$ (M+H)⁺.

Beispiel 10A

4'-Amino-N-benzylbiphenyl-4-sulfonamid



10

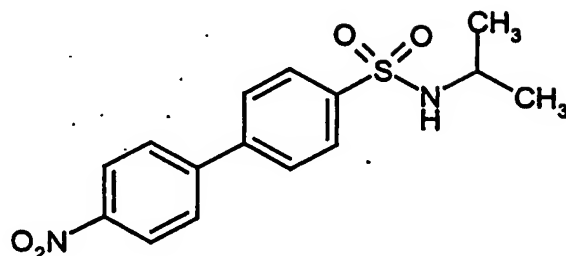
Zu einer Lösung von 136 mg (0.37 mmol) N-Benzyl-4'-nitrobiphenyl-4-sulfonamid (Beispiel 9A) in 2.0 mL DMF werden 416.5 mg (1.85 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 117 mg (84.3 % d. Th.) der Titelverbindung.

15

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.91$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 339$ (M+H)⁺.

20

Beispiel 11A**N-Isopropyl-4'-nitrobiphenyl-4-sulfonamid**

5

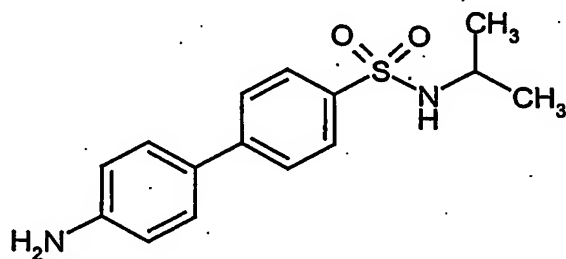
Zu einer Lösung von 150 mg (0.50 mmol) 4'-Nitrobiphenyl-4-sulfonsäurechlorid in 2.0 mL DMF werden 0.22 mL (2.52 mmol) Isopropylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 2.5 mL Wasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 126 mg (64.4 % d. Th.) der Titelverbindung, welche ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

10

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.66$ min.; $m/z = 321$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 12A

15

4'-Amino-N-isopropylbiphenyl-4-sulfonamid

20

Zu einer Lösung von 100 mg (0.26 mmol) N-Isopropyl-4'-nitrobiphenyl-4-sulfonamid (Beispiel 11A) in 2.0 mL DMF werden 288.8 mg (1.28 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden im Vakuum

eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 47 mg (63.2 % d. Th.) der
Titelverbindung.

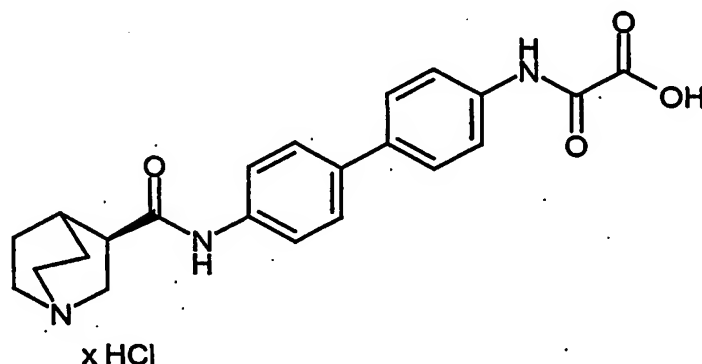
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.57$ min.

MS (DCI): $m/z = 291$ (M+H)⁺.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

5 [(4'-{[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylcarbonyl]amino}biphenyl-4-yl)amino](oxo)-
essigsäure-Hydrochlorid



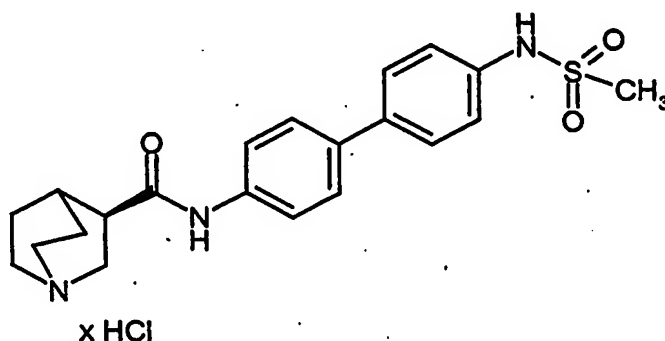
10 Zu einer unter Argon hergestellten Mischung aus 300 mg (1.43 mmol) (3*R*)-
Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid (Beispiel 5A) und 180 mg (0.71 mmol)
[(4'-Aminobiphenyl-4-yl)amino](oxo)essigsäure [CAS Registry-Nr. 100872-66-0] in
11 mL einer 10:1-Mischung aus Dioxan und DMF werden 300 mg (2.14 mmol)
Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 18 h bei 100°C wird das Reaktionsgemisch im
15 Vakuum eingengt, der Rückstand in Wasser und Acetonitril gelöst und mittels
präparativer HPLC aufgereinigt. Die eingengten Produktfraktionen werden mit
5 mL einer 2:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt und erneut ein-
geengt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum werden 64 mg (20.3 % d. Th.) der
Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.40$ min.

20 MS (ESIpos): $m/z = 350$ (M+H)⁺.

Beispiel 2

(3*R*)-N-{4'-[(Methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer unter Argon hergestellten Mischung aus 300 mg (1.43 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid (Beispiel 5A) und 187 mg (0.71 mmol) N-(4'-aminobiphenyl-4-yl)methansulfonamid [CAS Registry-Nr. 82315-47-7] in 11 mL einer 10:1-Mischung aus Dioxan und DMF werden 300 mg (2.14 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 18 h bei 100°C wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt, der Rückstand in Wasser und Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die eingengten Produktfraktionen werden mit 5 mL einer 2:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingengt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum werden 186 mg (58.3 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

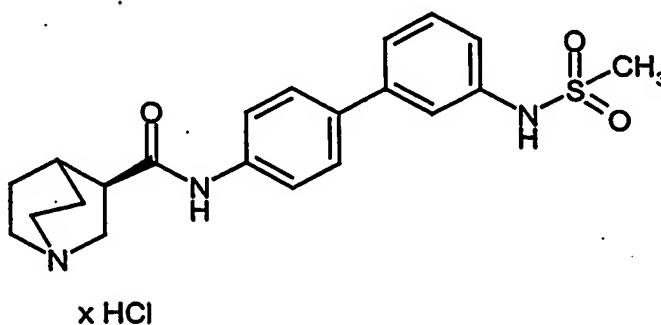
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.45 (s, 1H), 10.19 (br. s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H), 3.42-3.10 (m, 6H), 3.01 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): *R*_t = 3.59 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 400 (M+H)⁺.

Beispiel 3

(3*R*)-N-{3'-[(Methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



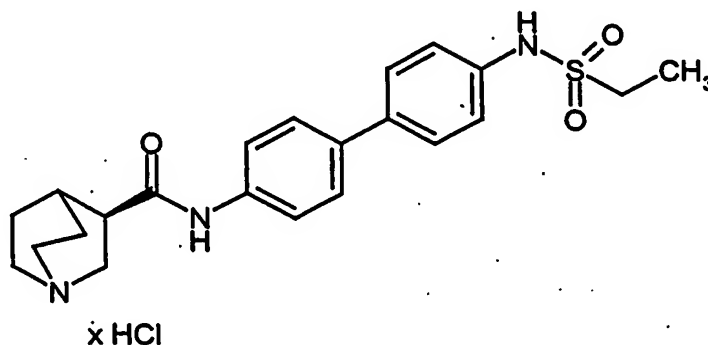
Zu einer Lösung von 60 mg (0.09 mmol) (3*R*)-N-(3'-Aminobiphenyl-4-yl)-chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 8A) in 1 mL DMF werden bei Raumtemperatur 63.6 μ L (0.46 mmol) Triethylamin und 21.2 μ L (0.27 mmol) Methansulfonsäurechlorid hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit einer 1:1-Mischung aus Acetonitril und Wasser verdünnt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, in 1 mL 1 N Salzsäure aufgenommen, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 14 mg (35.2 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.70 min.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.45 min.; m/z = 400 ($M+H$)⁺.

Beispiel 4

(3*R*)-N-{4'-[(Ethylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



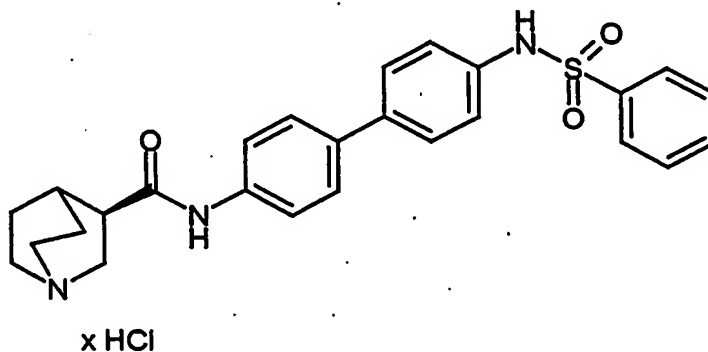
Zu einer Lösung von 60 mg (0.15 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)-chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) in 0.5 mL DMF werden 39.1 mg (0.30 mmol) Ethansulfonsäurechlorid und 84.8 μ L (0.61 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit 2 mL einer 1:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 26 mg (35.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.71$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 414$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 5

(3*R*)-N-{4'-[(Phenylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



Eine Lösung von 80 mg (0.20 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) und 71.7 mg (0.41 mmol) Phenylsulfonsäurechlorid in 1.0 mL Pyridin wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 52 mg (51.5 % d. Th.) der Titelverbindung.

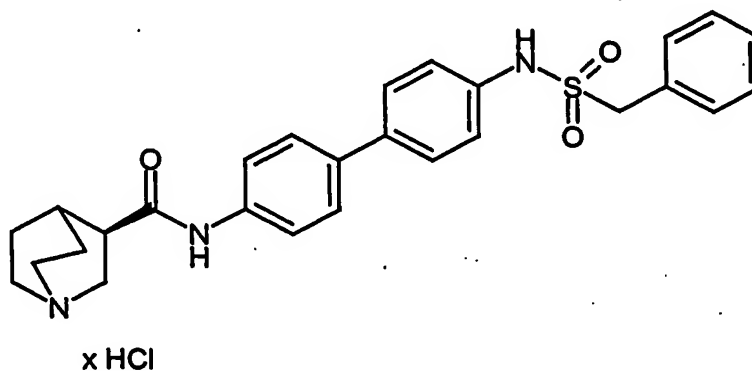
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.40 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.85 (br. s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.63-7.49 (m, 7H), 7.17 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.43-3.17 (m, 5H), 3.11 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.05 min.

MS (ESIpos): m/z = 462 (M+H)⁺.

Beispiel 6

(3*R*)-N-{4'-[(Benzylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 80 mg (0.20 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) und 77.4 mg (0.41 mmol) Phenylmethansulfonsäurechlorid in 1.0 mL Pyridin wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 34 mg (32.7 % d. Th.) der Titelverbindung.

10

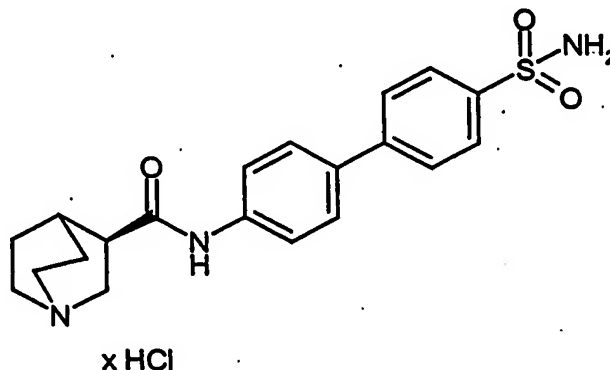
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.12$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 476$ ($M+H$)⁺.

15

Beispiel 7

(3*R*)-N-[4'-(Aminosulfonyl)biphenyl-4-yl]chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

10

15

Zu einer unter Argon hergestellten Mischung aus 216.3 mg (1.03 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid (Beispiel 5A) und 127.8 mg (0.51 mmol) (4'-Amino-4-biphenyl)-sulfonamid in 5.5 mL einer 10:1-Mischung aus Dioxan und DMF werden 213.5 mg (1.54 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 18 h bei 100°C werden weitere 216.3 mg (1.03 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid hinzugefügt. Nach weiteren 18 h bei 100°C wird das Produkt durch Zugabe von Acetonitril/Wasser (2:1) ausgefällt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum werden 148 mg (71.9% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

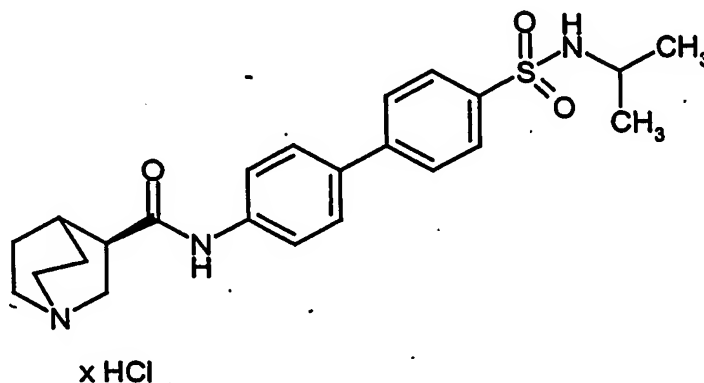
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.06 (s, 1H), 7.92-7.80 (m, 4H), 7.79-7.68 (m, 4H), 7.39 (s, 2H), 3.22 (dd, 1H), 2.93-2.58 (m, 6H), 2.09 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.33 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): *R*_t = 3.40 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 386 (*M*+H)⁺.

Beispiel 8

(3*R*)-N-{4'-[(Isopropylamino)sulfonyl]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

10

15

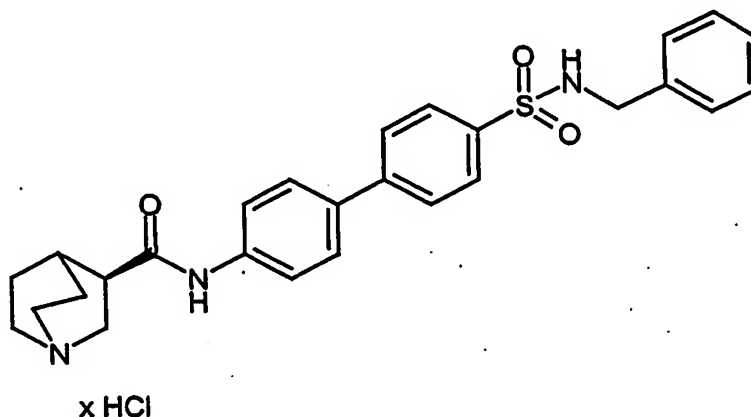
Zu einer unter Argon hergestellten Mischung aus 65.1 mg (0.31 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid (Beispiel 5A) und 45.0 mg (0.15 mmol) 4'-Amino-N-isopropylbiphenyl-4-sulfonamid (Beispiel 12A) in 2.2 mL einer 10:1-Mischung aus Dioxan und DMF werden 64.3 mg (0.46 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 18 h bei 100°C wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser und Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit 5 mL einer 2:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 21 mg (29.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.93$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 428$ (M+H)⁺.

Beispiel 9

(3*R*)-N-{4'-[(Benzylamino)sulfonyl]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

10

15

Zu einer unter Argon hergestellten Mischung aus 74.5 mg (0.35 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid (Beispiel 5A) und 60 mg (0.18 mmol) 4'-Amino-N-benzylbiphenyl-4-sulfonamid (Beispiel 10A) in 2.2 mL einer 10:1-Mischung aus Dioxan und DMF werden 73.5 mg (0.60 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 18 h bei 100°C werden weitere 74.5 mg (0.35 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid hinzugefügt. Nach weiteren 24 h bei 100°C wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser und Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit 5 mL einer 2:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 64 mg (70.5 % d. Th.) der Titelverbindung.

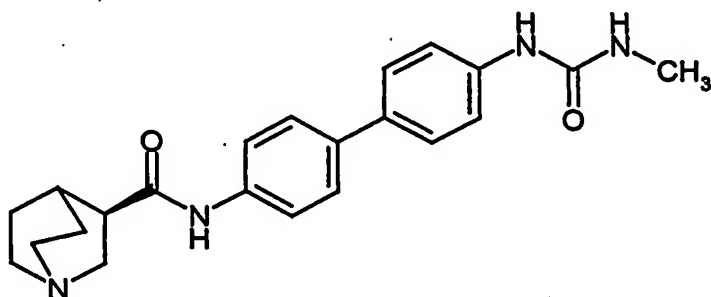
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.17$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 476$ (M+H)⁺.

20

Beispiel 10

(3*R*)-*N*-(4'--[[[(Methylamino)carbonyl]amino}biphenyl-4-yl]chinuclidin-3-carboxamid



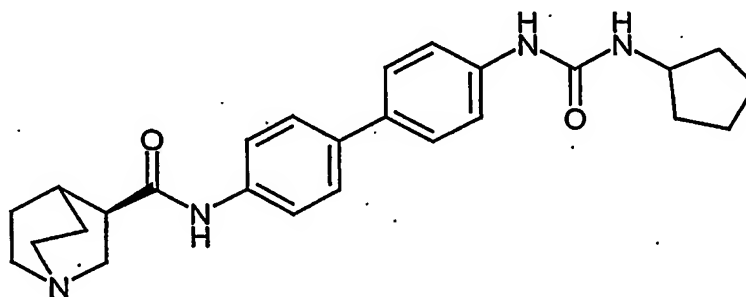
Zu einer Lösung von 60 mg (0.15 mmol) ((3*R*)-*N*-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)-chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) in 0.5 mL DMF werden 17.4 mg (0.30 mmol) Methylisocyanat und 84.8 μ L (0.61 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5 mL Wasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 47 mg (73.5% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.44 min.

MS (ESIpos): m/z = 379 ($M+H$)⁺.

Beispiel 11

(3*R*)-*N*-(4'--[[[(Cyclopentylamino)carbonyl]amino}biphenyl-4-yl]chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Zu einer Lösung von 60 mg (0.15 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)-chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) in 0.5 mL DMF werden 33.8 mg (0.30 mmol) Cyclopentylisocyanat und 84.8 μ L (0.61 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5 mL Wasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Zur weiteren Aufreinigung wird eine präparative HPLC durchgeführt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 28 mg (39.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

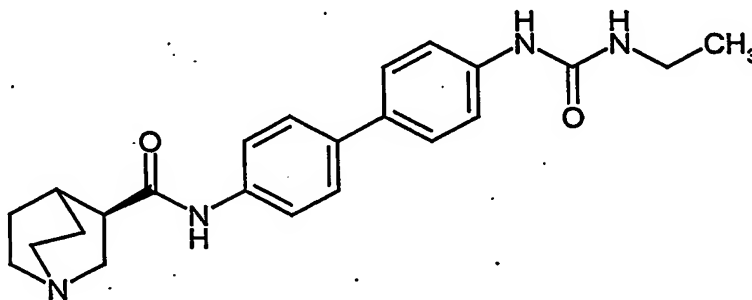
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.33 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 6.29 (br. s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.29-3.08 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.05 min.

MS (ESIpos): m/z = 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 12

(3*R*)-N-(4'--{[(Ethylamino)carbonyl]amino}biphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid



Zu einer Lösung von 60 mg (0.15 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)-chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) in 0.5 mL DMF werden 21.6 mg (0.30 mmol) Ethylisocyanat und 84.8 μ L (0.61 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5 mL Wasser

versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 57 mg (88.0% d. Th.) der Titelverbindung.

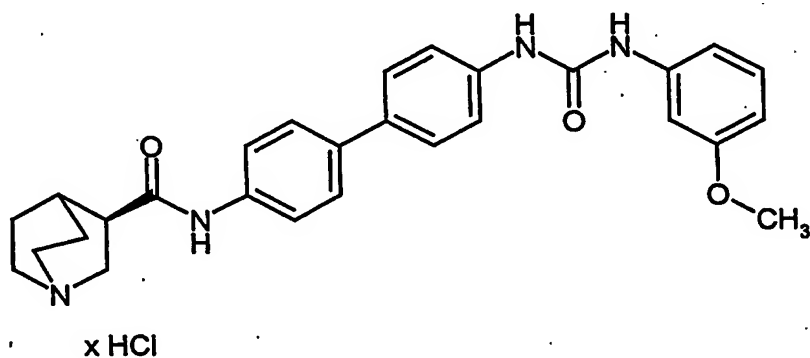
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.62$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 393$ ($M+H$)⁺.

5

Beispiel 13

(3*R*)-N-[4'-({[(3-Methoxyphenyl)amino]carbonyl}amino)biphenyl-4-yl]chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



10

Zu einer Lösung von 60 mg (0.15 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)-chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) in 0.5 mL DMF werden 45.4 mg (0.30 mmol) 3-Methoxyphenylisocyanat und 84.8 μ L (0.61 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5 mL Wasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Zur weiteren Aufreinigung wird eine präparative HPLC durchgeführt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 22 mg (27.6% d. Th.) der Titelverbindung.

15

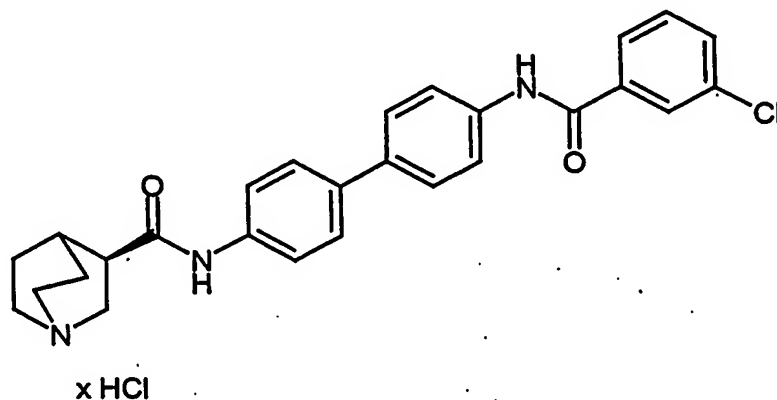
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.19$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 471$ ($M+H$)⁺.

20

Beispiel 14

(3*R*)-N-{4'-[(3-Chlorbenzoyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 50 mg (0.13 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) und 44.4 mg (0.25 mmol) 3-Chlorbenzoesäurechlorid in 1.0 mL Pyridin wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 62 mg (98.5 % d. Th.) der Titelverbindung.

10

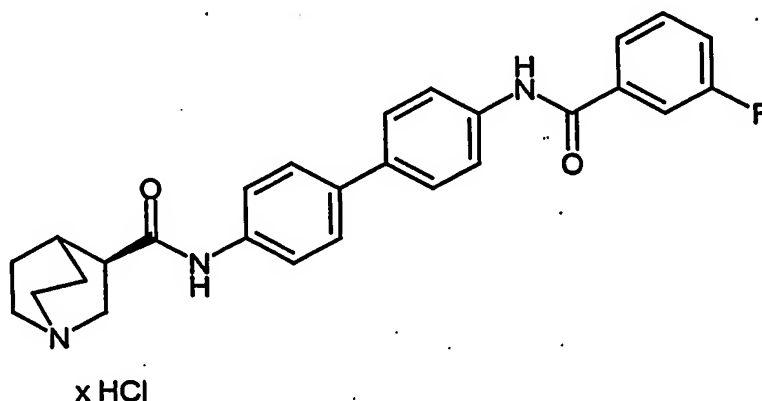
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.41$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 460$ ($M+H$)⁺.

15

Beispiel 15

(3*R*)-N-{4'-[(3-Fluorbenzoyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

10

15

Eine Lösung von 50 mg (0.13 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) und 40.2 mg (0.25 mmol) 3-Fluorbenzoesäurechlorid in 1.0 mL Pyridin wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 48 mg (73.4 % d. Th.) der Titelverbindung.

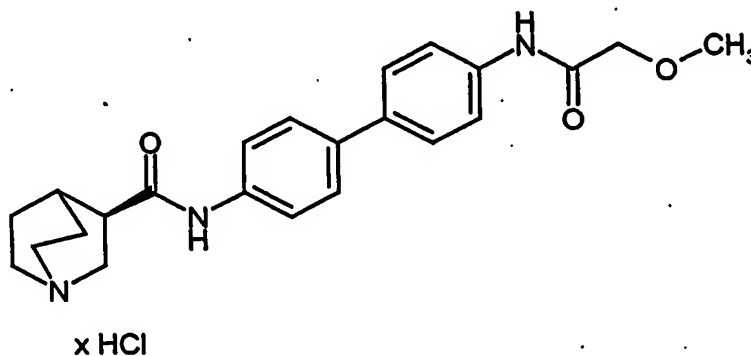
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.48 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.21 (br. s, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.79-7.57 (m, 8H), 7.49 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.44-3.08 (m, 6H), 2.46 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): *R*_t = 4.21 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 444 (M+H)⁺.

Beispiel 16

(3*R*)-N-{4'-[(2-Methoxyacetyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

10

Eine Lösung von 50 mg (0.13 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) und 27.5 mg (0.25 mmol) Methoxyessigsäurechlorid in 1.0 mL Pyridin wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 3 mL DMSO versetzt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit 5 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 16 mg (29.4 % d. Th.) der Titelverbindung.

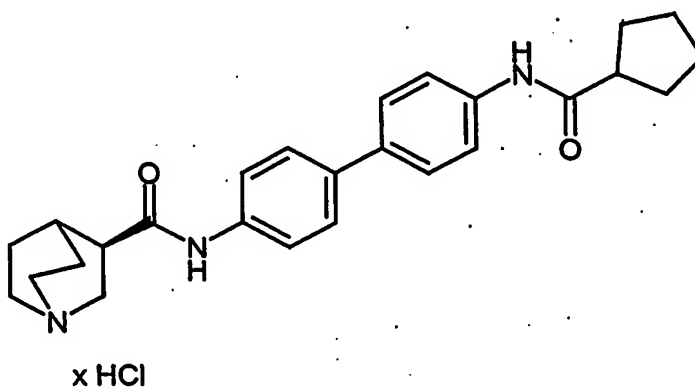
15

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.63$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 394$ (M+H)⁺.

Beispiel 17

(3*R*)-N-{4'-[(Cyclopentylcarbonyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

10

Eine Lösung von 50 mg (0.13 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) und 38.5 μ L (0.32 mmol) Cyclopentan-carbonsäurechlorid in 1.0 mL Pyridin wird 18 h bei Raumtemperatur geführt. Das Reaktionsgemisch wird mit 3 mL DMSO versetzt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit 5 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 22 mg (38.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

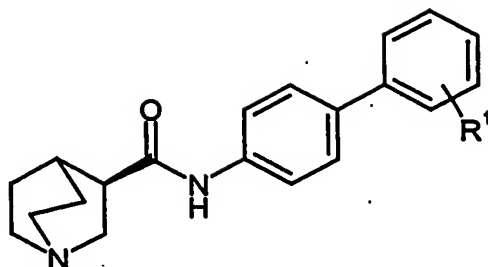
15

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.18$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 418$ ($M+H$)⁺.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



(I),

in welcher

R^1 eine Gruppe der Formel $-NR^2-CO-NR^3R^4$, $-NR^2-CO-CO-OR^5$, $-NH-SO_2-R^6$, $-SO_2NHR^7$ oder $-NH-CO-R^8$, wobei

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl oder Phenyl, welches gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist, oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocycl cycl bilden,

- 5 R^5 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl oder Aryl, wobei C_1 - C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,
- 10 R^6 C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C_1 - C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,
- 15 R^7 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C_1 - C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,
- 20 R^8 C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl, wobei C_1 - C_6 -Alkyl mit C_1 - C_6 -Alkoxy und Phenyl mit 1 bis 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,
- bedeutet, und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.
2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei
- 25 R^1 eine Gruppe der Formel $-NR^2-CO-NR^3R^4$, $-NR^2-CO-CO-OR^5$, $-NH-SO_2-R^6$, $-SO_2NHR^7$ oder $-NH-CO-R^8$, wobei
- R^2 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl,
- 30 R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder Phenyl,

welches gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist, oder

5

R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,

10

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, oder Aryl, wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,

15

R⁶ C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,

20

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,

25

R⁸ C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl, wobei C₁-C₄-Alkyl mit C₁-C₄-Alkoxy und Phenyl mit 1 bis 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

30

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 und 2, wobei

5 R^1 eine Gruppe der Formel $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}^3$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CO}-\text{OH}$,
 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^7$ oder $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$, wobei

R^3 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl oder Phenyl,
welches gegebenenfalls mit C_1 - C_4 -Alkoxy substituiert ist,

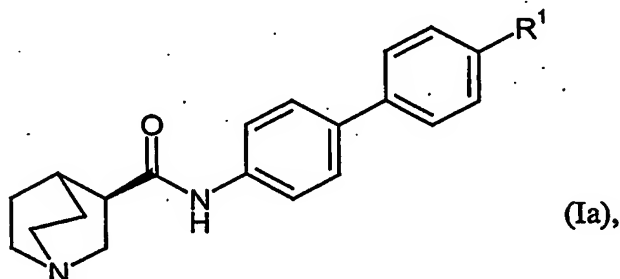
10 R^6 C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls
mit Phenyl substituiert ist,

R^7 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, welches gegebenenfalls mit
Phenyl substituiert ist,

15 R^8 C_5 - C_6 -Cycloalkyl, Methoxymethyl oder Phenyl, welches durch
Fluor oder Chlor substituiert ist,

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

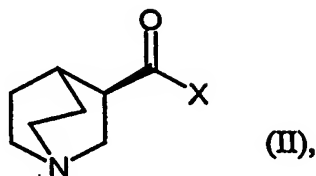
20 4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, der Formel



25 in welcher R^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist sowie
deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man

5 [A] Verbindungen der Formel

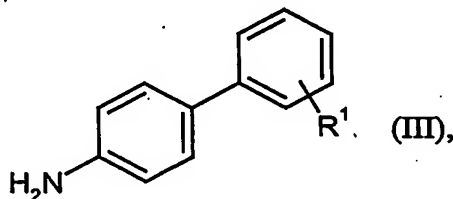


in welcher

10

X für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor oder Pentafluorphenoxy steht,

mit einer Verbindung der Formel



15

in welcher

R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist,

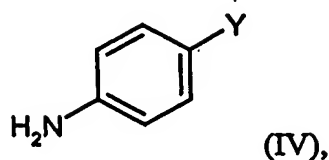
20

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt,

oder

25

[B] Verbindungen der Formel (II) zunächst mit einer Verbindung der Formel



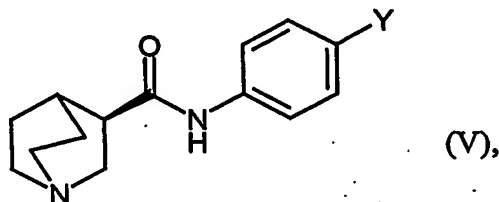
5

in welcher

Y für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Triflat oder Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod, steht,

10

gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel



15

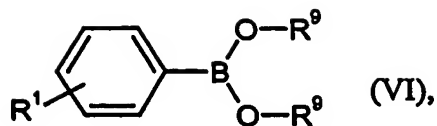
in welcher

Y die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

umsetzt,

20

und diese dann in einer Kupplungsreaktion mit Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist, und

R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine CH_2CH_2 - oder $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2$ -Brücke bilden,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Katalysators und in Gegenwart einer Base umgesetzt,

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im Wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
8. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
9. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von

Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

- 5 10. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
- 10 11. Arzneimittel nach Anspruch 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

N-Biarylamide

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft N-Biarylamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.